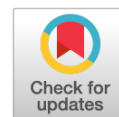


УДК 618.3-008.6; 616.8-005

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

Научная статья



СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПУРИНОВЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ОСТРОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ

Е.В. Орешников¹, С.Ф. Орешникова², Э.Н. Васильева², Т.В. Карпова¹, О.Ю. Хабарова³, Т.Г. Денисова^{4, 5, 6}

¹ Больница скорой медицинской помощи, Чебоксары, Россия

² Городская клиническая больница № 1, Чебоксары, Россия

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Институт усовершенствования врачей, Чебоксары, Россия

⁵ Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

⁶ Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Резюме. Проведена сравнительная оценка значений пуриновых метаболитов при преэклампсии и остром церебральном инсульте. Обследованы 33 пациентки, страдающие преэклампсией, и 350 пациенток в острейшем периоде церебрального инсульта. Всем обследуемым, помимо общепринятых лабораторных показателей, определяли содержание в крови и ликворе гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и мочевой кислоты путем прямой спектрофотометрии. Установлено, что между преэклампсией и церебральным инсультом существуют клинико-патобиохимические параллели, в том числе и по особенностям пуринового метаболизма. Известно, что наиболее выраженным неблагоприятным метаболическим показателем (маркером, предиктором) как для преэклампсии, так и для церебрального инсульта является гиперурикемия. Выявлено, что благоприятный признак для инсульта — высокие значения содержания оксипуринов (гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты) в цереброспинальной жидкости, а для преэклампсии — их низкие уровни. Показано, что цереброспинальная жидкость — это не только среда введения препаратов для спинальной анестезии, но и источник ценной диагностической и прогностической информации, в том числе и при преэклампсии. Преэклампсия метаболически похожа на инсульт неблагоприятной значимостью гиперурикемии и диаметрально антагонистична инсульту благоприятным значением не повышенной, а пониженной концентрации гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты в цереброспинальной жидкости. Уровень мочевой кислоты и других пуринов у пациенток, страдающих преэклампсией, и у пациенток, страдающих церебральным инсультом, необходимо определять не только в сыворотке крови, но и, по мере возможности, — в цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: церебральная ишемия; инсульт; гипоксантин; ксантин; мочевая кислота; преэклампсия; оксипурины; цереброспинальная жидкость.

Как цитировать:

Орешников Е.В., Орешникова С.Ф., Васильева Э.Н., Карпова Т.В., Хабарова О.Ю., Денисова Т.Г. Сравнительное значение пуриновых метаболитов при преэклампсии и остром церебральном инсульте // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 129–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

Scientific article

COMPARATIVE VALUE OF PURINE METABOLITES IN PREECLAMPSIA AND ACUTE CEREBRAL STROKE

E.V. Oreshnikov¹, S.F. Oreshnikova¹, E.N. Vasilieva², T.V. Karpova¹, O.Yu. Khabarova³, T.G. Denisova^{4, 5, 6}

¹ Emergency Hospital, Cheboksary, Russia

² City Clinical Hospital No. 1, Cheboksary, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russia

⁵ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

⁶ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

ABSTRACT: The values of the purine metabolites in preeclampsia and acute cerebral stroke were compared. A total of 33 patients with preeclampsia and 350 patients with an acute cerebral stroke were examined. The blood and liquor guanine, hypoxanthine, adenine, xanthine, and uric acid were determined by a direct spectrophotometry, in addition to conventional laboratory parameters. It has been established that there are clinical-pathobiochemical parallels between preeclampsia and the cerebral stroke, including by the features of purine metabolism. It is known that the most pronounced adverse metabolic indicator (marker, predictor) for both preeclampsia and the cerebral stroke is hyperuricemia. It was revealed that the favorable sign for stroke is the high values of oxypurines (hypoxanthine, xanthin, and uric acid) in the cerebrospinal fluid, and for preeclampsia their low levels. It has been shown that cerebrospinal fluid is not only the medium of administration of the drugs for spinal anesthesia, but also a source of valuable diagnostic and prognostic information, including in preeclampsia. Preeclampsia is metabolically like stroke with an unfavorable significance of hyperuricemia and diametrically antagonistic to stroke with a favorable value not increased, but a reduced concentration of hypoxanthine, xanthin, and uric acid in cerebrospinal fluid. The level of uric acid and other purines in patients suffering from a preeclampsia and in patients suffering from a cerebral stroke should be determined not only in the blood serum, but also, as far as possible, in cerebrospinal fluid.

Keywords: cerebral ischemia; stroke; xanthine; hypoxanthine; uric acid; preeclampsia; oxypurines; blood serum; cerebrospinal fluid.

To cite this article:

Oreshnikov EV, Oreshnikova SF, Vasilieva EN, Karpova TV, Khabarova OYu, Denisova TG. Comparative value of purine metabolites in preeclampsia and acute cerebral stroke. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):129–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63709>

Received: 19.03.2021

Accepted: 31.10.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема острой церебральной недостаточности и острого повреждения мозга — одна из важнейших для фундаментальной и клинической медицины. Известно, что повреждения головного мозга, возникающие в результате сосудистых его заболеваний, — одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в мире.

Экспериментально доказано, что оксидантное повреждение, вызванное свободными радикалами, играет ключевую роль в патогенезе мозговой ишемии, ксантиноксидаза — важнейший из продуцентов свободных радикалов кислорода, активность которого зависит от кислородного и кислотно-основного баланса, концентрации гипоксантина и ксантина, водорастворимых антиоксидантов. Кроме того, установлено, что гипоксантин, ксантин и мочевая кислота (МК) присутствуют в мозге, их содержание изменяется после ишемии. Конечным продуктом деградации пуринов в мозге является МК, ксантиноксидаза также присутствует в мозге, катализирует окисление гипоксантина в ксантин, а затем — в МК, и может быть источником свободных радикалов [1]. Ингибирование ксантиноксидазы и экзогенное введение МК сопровождаются явными антиишемическими и нейропротективными эффектами в эксперименте [2] и клинике [3–5], тогда как эндогенная повышенная ее продукция, с «побочным» синтезом ксантиноксидазой свободных радикалов кислорода, отражает тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения [6–8].

Установлено, что парентеральное введение 1000 мг МК больным, страдающим ишемическим инсультом, способно удлинить «терапевтическое окно» тромболизиса, сократить вторичные реперфузионные повреждения ишемизированной ткани и объем пенумбры, улучшить неврологический исход, причем такой позитивный терапевтический эффект статистически достоверен именно у женщин, но не у мужчин [9–11].

Гипертензивные и протеинурические нарушения, развивающиеся при беременности в виде преэклампсии (ПЭ) наряду с ее классической триадой — отеками, протеинурией, гипертензией, уже более четверти века в качестве индикатора ПЭ многими зарубежными клиницистами используется повышенное содержание МК в сыворотке крови — гиперурикемия (ГУ) [12].

Ряд исследователей [10–14] получил достоверные данные о том, что у женщин, страдающих гестационной гипертензией, ГУ ассоциирована с меньшей продолжительностью беременности и более низкой массой тела плода при рождении, увеличенным риском преждевременных родов, задержкой внутриутробного развития. Авторами установлено, что ГУ увеличивает риск этих результатов как в присутствии, так и в отсутствие протеинурии, а беременные, страдающие изолированной гипертензией и ГУ, имеют такой же или больший риск,

как и женщины, страдающие гипертензией и протеинурией. ГУ, по их мнению, столь же эффективна, как и протеинурия, при идентификации беременности повышенного риска.

P. Deruelle et al. [15] при анализе исходов 453 осложненных беременностей были выявлены 5 независимых факторов риска послеродовых осложнений: асцит, тромбоцитопения, урикемия выше 360 мкмоль/л, креатининемия больше 120 мкмоль/л, протеинурия, превышающая 5 г/л. Известно также, что наиболее фатальный путь патогенеза (и танатогенеза) при ПЭ — развитие церебрального инсульта.

Цель исследования — сравнить особенности обмена пуринов у женщин, страдающих ПЭ и острым церебральным инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы две группы пациенток. В первую группу вошли 33 пациентки, страдающие преэклампсией, у которых, кроме общепринятого клинко-лабораторного обследования, перед началом выполнения спинальной анестезии по поводу кесарева сечения осуществляли забор венозной крови, в ходе выполнения спинальной анестезии — забор ликвора. Вторую группу составили 350 пациенток в острейшем периоде церебрального инсульта, лабораторные показатели и неврологический статус которых оценивались количественно не менее чем трехкратно — при поступлении (1), на 3–4-е (2) и 7–10-е (3) сутки лечения. Контрольная группа (КГ) сформирована из 55 практически здоровых беременных — без фоновой патологии и/или патологии беременности.

У всех пациенток, помимо общепринятых лабораторных показателей, определяли содержание в крови и ликворе гуанина, гипоксантина, аденина, ксантина и МК путем прямой спектрофотометрии [16] в модификации И.В. Мадянова, А.А. Григорьева [17]. При определении метаболитов пуринового обмена (аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина, МК) соблюдали следующие общепринятые биохимические принципы.

Исследуемые пурины в растворах обладают свойством максимального ультрафиолетового излучения на определенной для каждого метаболита длине волны, несколько варьирующей в зависимости от pH [18].

Содержание пуринов в водном экстракте термокоагулянта сыворотки крови, ликвора прямо пропорционально их истинной концентрации в цельной сыворотке крови. Этот принцип используется при анализе МК по J.H. Marimont, M. London [16].

Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед. экст.), МК — в мкмоль/л. Нормы содержания пуриновых метаболитов в крови были определены при обследовании 140 жителей Чувашии путем случайной выборки. Пол и возраст существенного влияния на эти показатели не оказали [17, 18] (табл. 1).

Кроме того, нами учитывались референтные значения урикемии при беременности согласно М. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham [19]. Нормы содержания МК в ликворе, приводимые в разных источниках, значительно отличаются из-за разных методик исследования: 0,3–4,8 мг% по Kafka; 5,95–17,54 мкмоль/л — по А.И. Карпищенко [20]. Нормы содержания в ликворе других пуриновых метаболитов в отечественной литературе нами не найдено. Поэтому для выработки норм содержания пуриновых метаболитов в ликворе нами ранее был исследован ликвор 77 взрослых пациентов обоего пола (жителей Чувашии), которым проводились плановые пластические, косметические и ортопедические оперативные вмешательства под спинальной анестезией. Существенного влияния пола и возраста на эти показатели также не выявлено (табл. 2).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Для суждения о достоверности различий между двумя несвязанными выборками использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента (*pt*), непараметрические критерии Вальда — Волфовица (*rww*), двусторонний Колмогорова — Смирнова (*pks*) и Манна — Уитни (*pmu*). Показатели *pt*, *rww*, *pks*, *pmu* < 0,05 были расценены как достоверные.

Для оценки диагностического и прогностического значения изучаемых параметров проводили частотный анализ: вычисляли чувствительность, специфичность, распространенность, относительный риск, отношение шансов, коэффициент ассоциации Юла. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления клинической значимости особенностей метаболизма пуринов в острейшем периоде инсульта была изучена их взаимосвязь с сохранением угнетенного сознания (глубже уровня оглушения — т. е. сопора-комы) к концу острейшего периода инсульта (7–10-м суткам). Оказалось, что единственным показателем обмена пуринов, достоверно ассоциированным с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта, является повышенный уровень в крови ксантина, выявленный на 3-и сутки развития цереброваскулярных осложнений (табл. 3).

Таким же образом исследовали взаимосвязь показателей обмена пуринов с летальным исходом. Выявлено, что достоверно ассоциированы с летальным исходом содержание в крови гуанина (как в начале, так и на 3-и сутки заболевания) и МК (в начале заболевания) (табл. 4).

Таблица 1. Концентрации пуриновых метаболитов в крови жителей Чувашии

Table 1. Concentrations of purine metabolites in the blood of residents of Chuvashia

Показатель	Средние величины, $M \pm m$	Пределы нормальных значений, $M \pm 0,5\sigma$
Гуанин, ед. экст.	$190 \pm 0,5$	130–260
Гипоксантин, ед. экст.	$160 \pm 1,0$	110–224
Аденин, ед. экст.	$130 \pm 0,3$	90–180
Ксантин, ед. экст.	$130 \pm 1,0$	90–190
МК, мкмоль/л	$297 \pm 3,5$	213–372

Таблица 2. Концентрации пуриновых метаболитов в ликворе жителей Чувашии

Table 2. Concentrations of purine metabolites in the liquor of the inhabitants of Chuvashia

Показатель	Средние величины, $M \pm m$	Пределы нормальных значений, $M \pm 0,5\sigma$
Гуанин, ед. экст.	$116 \pm 3,0$	102–130
Гипоксантин, ед. экст.	$99 \pm 3,0$	77–111
Аденин, ед. экст.	$88 \pm 4,0$	72–104
Ксантин, ед. экст.	$91 \pm 4,0$	74–109
МК, мкмоль/л	$61 \pm 2,0$	52–70

Так как самым известным показателем пуринового обмена (и основным водорастворимым антиоксидантом в организме человека) является МК, для оценки возможной зависимости результатов лечения от особенностей метаболизма пуринов нами исследованы риски и шансы пролонгирования коматозного состояния и наступления смерти в зависимости от наличия/отсутствия снижения уровня МК в крови и/или в ликворе в ходе лечения. Выявлено, что в ходе лечения в подгруппе со снижением в ликворе и/или в крови МК, так же, как и в целой группе, единственным показателем обмена пуринов, достоверно ассоциированным с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта, является повышенный уровень в крови ксантина, выявленный на 3-и сутки развития цереброваскулярных

осложнений (табл. 5). Такая же закономерность выявлена среди пациентов с риском летального исхода (табл. 6).

В подгруппе со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения, так же, как и в целой группе, достоверно ассоциированы с летальным исходом повышенное содержание в крови гуанина (как в начале, так и на 3-и сутки заболевания) и МК (в начале заболевания). В подгруппе без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения единственным показателем обмена пуринов, достоверно ассоциированным с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта, является пониженный уровень в крови гипоксантина, выявленный в начале развития цереброваскулярных осложнений (табл. 7).

Таблица 3. Показатель, ассоциированный с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта
Table 3. Score associated with the preservation of sopor (coma) towards the end of acute cerebral stroke period

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Ксантин в крови больше 190 ед. экст. — 2	0,84	0,43	0,60	2,80	4,00	0,05

Таблица 4. Показатели, ассоциированные с летальным исходом церебрального инсульта
Table 4. Rates associated with a cerebral stroke fatality

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 1	0,49	0,77	0,52	2,09	3,12	0,01
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 2	0,50	0,80	0,61	2,41	4,10	0,05
МК в крови больше 372 мкмоль/л — 1	0,24	0,94	0,65	2,19	4,76	0,01

Таблица 5. Показатель, ассоциированные с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта: подгруппа со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 5. Index associated with the preservation of sopor (coma) towards the end of the acute period of cerebral stroke: A subgroup with a decrease in the uric acid of liquor and/or blood during the treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Ксантин в крови больше 190 ед. экст. — 2	0,84	0,43	0,60	2,80	4,00	0,05

Выявлено, что в подгруппе без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения пониженное содержание в крови гипоксантина в начале заболевания достоверно ассоциировано с летальным исходом, а повышенное содержание в ликворе оксипуринов (гипоксантина, ксантина и МК) достоверно ассоциировано с отсутствием летального исхода, т. е. выживанием (табл. 8).

Таким образом, для пациенток со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения значимы гиперксантинемия, гипергуанинемия и гиперурикемия, а для таковых без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения — гипогипоксантинемия, гипергипоксантинорахия, гиперксантинорахия и гиперурикорахия.

Учитывая, что один из основных путей тана-тогенеза при преэклампсии — развитие острых

Таблица 6. Показатели, ассоциированные с летальным исходом церебрального инсульта: подгруппа со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 6. Indicators associated with the death of cerebral stroke: subgroup with a decrease in the uric acid of liquor and/or blood during treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 1	0,49	0,77	0,52	2,09	3,12	0,01
Гуанин в крови больше 260 ед. экст. — 2	0,50	0,80	0,61	2,41	4,10	0,05
МК в крови больше 372 мкмоль/л — 1	0,24	0,94	0,65	2,19	4,76	0,01

Таблица 7. Показатель, ассоциированные с сохранением сопора (комы) к концу острейшего периода церебрального инсульта: подгруппа без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 7. Index associated with the preservation of sopor (coma) towards the end of the acute period of cerebral stroke: subgroup without reducing the uric acid of liquor and/or blood during the treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гипоксантин в крови меньше 110 ед.экст. —1	0,30	0,90	0,59	2,15	3,86	0,05

Таблица 8. Показатели, ассоциированные с летальным исходом церебрального инсульта: подгруппа без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения

Table 8. Indicators associated with a cerebral stroke fatality: subgroup without the reduction of MK of liquor and/or blood during treatment

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	px2 <
Гипоксантин в крови меньше 110 ед. экст. — 1	0,38	0,86	0,62	2,6	4,20	0,05
Гипоксантин в ликворе больше 111 ед. экст. — 1	0,60	0,14	-0,62	0,34	0,24	0,05
Ксантин в ликворе больше 109 ед. экст. — 1	0,57	0,14	-0,65	0,35	0,21	0,05
МК в ликворе больше 70 мкмоль/л — 1	0,75	0,14	-0,36	0,60	0,47	0,05

цереброваскулярных осложнений, для поиска клинико-патобиохимических параллелей между этими тяжелейшими состояниями были исследованы особенности обмена пуринов у беременных, страдающих преэклампсией.

Выявлено, что у беременных, страдающих преэклампсией, показатели последней отличаются от таковых у пациенток с нормально протекающей беременностью увеличенным содержанием в люмбальном ликворе аденина, гуанина, гипоксантина и МК, а также повышенной концентрацией в крови МК (табл. 9).

Для оценки диагностической значимости и взаимосвязи отклонений исследуемых показателей с преэклампсией были рассчитаны их чувствительность, специфичность, распространенность, прогностическая ценность отрицательного и положительного результата,

относительный риск, отношение шансов, коэффициент ассоциации между наличием различных вариантов отклонений исследуемых параметров и исследуемой патологией беременности.

Установлено, что все исследуемые показатели пуринового метаболизма достоверно ассоциированы с преэклампсией: неблагоприятно значимы гипергуанинорагия, гиперурикография, гипоаденинемия, гиперурикемия, гипоурикемия, благоприятно — гипогипоксантинография, гипоксантинография и гипоурикография. Обращает на себя внимание, что у беременных гипоурикемия гораздо более неблагоприятна, нежели традиционно «опасная» гиперурикемия (табл. 10).

В доступной литературе при оценке пуринового метаболизма у пациенток, страдающих преэклампсией, рассматривается, как правило, только концентрации МК

Таблица 9. Показатели пациенток с нормально протекающей беременностью и страдающих преэклампсией, $M \pm m$

Table 9. Rates of patients with normal pregnancy and preeclampsia, $M \pm m$

Показатель	Нормальная беременность	Преэклампсия	p
Гуанин в ликворе, ед. экст.	130,11 $\pm$ 5,21	163,21 $\pm$ 12,71	pt = 0,01
Гипоксантин в ликворе, ед. экст.	108,24 $\pm$ 6,42	145,62 $\pm$ 16,22	pt = 0,02
Аденин в ликворе, ед. экст.	94,23 $\pm$ 5,65	140,53 $\pm$ 18,41	pt = 0,009
МК в ликворе, мкмоль/л	60,39 $\pm$ 3,33	73,94 $\pm$ 6,01	pt = 0,04
МК в крови, мкмоль/л	267,00 $\pm$ 7,04	335,61 $\pm$ 24,05	pmu = 0,02

Таблица 10. Диагностическая значимость и взаимосвязь отклонений исследуемых показателей пуринового метаболизма с преэклампсией

Table 10. Diagnostic significance and relationship of deviations of study indices of purine metabolism with preeclampsia

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Коэффициент ассоциации Юла	Относительный риск	Отношение шансов	$px2 <$
Гуанин в ликворе больше 130 ед. экст.	0,20	0,98	0,83	2,00	11,0	0,01
Гипоксантин в ликворе меньше 77 ед. экст.	0,03	0,80	-0,79	0,19	0,12	0,05
Ксантин в ликворе меньше 74 ед. экст.	0,21	0,54	-0,52	0,46	0,31	0,05
МК в ликворе меньше 52 мкмоль/л	0,12	0,77	-0,36	0,62	0,47	0,001
МК в ликворе больше 70 мкмоль/л	0,42	0,73	0,33	1,45	1,96	0,001
Аденин в крови меньше 90 ед. экст.	0,57	0,60	0,33	1,36	1,96	0,001
МК в крови меньше 213 мкмоль/л	0,23	0,96	0,76	1,79	7,30	0,001
МК в крови больше 372 мкмоль/л	0,46	0,82	0,58	1,79	3,75	0,001

в периферической крови [20]. Подобных публикаций, освещающих диагностическое значение содержания других пуриновых метаболитов в крови и ликворе, нами не найдено.

В целом в ходе поиска клинико-биохимических параллелей между преэклампсией и инсультом выявлено, что для женщин, страдающих инсультом, значимыми неблагоприятными факторами являются гиперксантинемия, гипергуанинемия и гиперурикемия, в подгруппе со снижением МК ликвора и/или крови в ходе лечения прогностически неблагоприятно значимы гиперксантинемия, гипергуанинемия и гиперурикемия, а для таковых без снижения МК ликвора и/или крови в ходе лечения неблагоприятно — гипогипоксантинемия, благоприятно — гипергипоксантинорахия, гиперксантинорахия и гиперурикорахия; для беременных неблагоприятно значимы гипергуанинорахия, гиперурикорахия, гипoadенинемия, гиперурикемия, гипоурикемия, благоприятно — гипогипоксантинорахия, гипоксантинорахия и гипоурикорахия.

Итак, преэклампсия метаболически «похожа» на инсульт неблагоприятной значимостью гиперурикемии и диаметрально (практически зеркально) «антагонистична» инсульту благоприятным значением

не повышенной, а пониженной концентрации гипоксантина, ксантина и МК в ликворе.

ВЫВОДЫ

Между преэклампсией и церебральным инсультом существуют клинико-патобиохимические параллели, в том числе по особенностям пуринового метаболизма.

Гиперурикемия — наиболее известный и вместе с тем наиболее выраженный неблагоприятный метаболический фактор (маркер, предиктор) как для преэклампсии, так и для церебрального инсульта.

Высокие значения содержания оксипуринов (гипоксантина, ксантина и МК) в ликворе — благоприятный признак для инсульта, а низкие — для преэклампсии.

Цереброспинальная жидкость — среда не только для введения препаратов при спинальной анестезии, но и источник ценной диагностической и прогностической информации, в том числе и при такой патологии беременности, как преэклампсия.

Концентрацию МК и других метаболитов пуринового обмена у обследованных категорий пациенток желательнее исследовать не только в сыворотке крови, но и, когда это возможно, и в цереброспинальной жидкости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nihei H. Cerebral uric acid, xanthine, and hypoxanthine after ischemia: the effect of allopurinol // *Neurosurgery*. 1989. Vol. 25, No. 4. P. 613–617. DOI: 10.1097/00006123-198910000-00016
2. Hallgren R. Oxyurines in cerebrospinal fluid as indices of disturbed brain metabolism // *Stroke*. 1983. Vol. 14, No. 3. P. 382–388. DOI: 10.1161/01.str.14.3.382
3. Amaro S., Renú A., Laredo C., et al. Relevance of Collaterals for the Success of Neuroprotective Therapies in Acute Ischemic Stroke: Insights from the Randomized URICO-ICTUS Trial // *Cerebrovasc Dis*. 2019. Vol. 47, No. 3–4. P. 171–177. DOI: 10.1159/000500712
4. Amaro S., Jiménez-Altayó F., Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke // *Brain Circ*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 55–61. DOI: 10.4103/bc.bc_1_19
5. Newman E.J. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes // *Diabetes Metab Res Rev*. 2006. Vol. 22, No. 1. P. 79–82. DOI: 10.1002/dmrr.585
6. Chamorro Á., Amaro S., Castellanos M. Uric acid therapy improves the outcomes of stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy // *Int J Stroke*. 2017. Vol. 12, No. 4. P. 377–382. DOI: 10.1177/1747493016684354
7. Amaro S., Laredo C., Renú A., et al. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke) // *Stroke*. 2016. Vol. 47, No. 11. P. 2874–2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014672
8. Llull L., Laredo C., Renu A., et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. 2015. Vol. 46, No. 8. P. 2162–2167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960
9. Bainbridge S.A., James Roberts J.M. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia // *Placenta*. 2008. Vol. 29, No. 3. P. 67–72. DOI: 10.1016/j.placenta.2007.11.001
10. Powers R.W. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery // *Am J Obstet Gynecol*. 2006. Vol. 194, No. 1. P. 160. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.066
11. Cnossen J.S. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006. Vol. 85, No. 5. P. 519–25. DOI: 10.1080/00016340500342037
12. Thangaratinam S., Ismail K.M., Sharp S., et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia // *Brit J Obstet Gynecol*. 2006. Vol. 113, No. 4. P. 369–378. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00908.x
13. Lana K. Wagner. Diagnosis and Management of Preeclampsia // *Amer Fam Phys*. 2004. Vol. 70, No. 12. P. 2317–2324.
14. Roberts J.M. Bodnar L.M., Lain K.Y., et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension // *Hypertension*. 2005. Vol. 46, No. 6. P. 1263–1269. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188703.27002.14
15. Deruelle P., Coudoux E., Ego A., et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006. Vol. 125, No. 1. P. 59–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.07.011
16. Marimont J.H., London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption // *Clin Chem*. 1964. Vol. 10. P. 934–941.

17. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко. Санкт Петербург: Интермедика, 1998. С. 40–56.

18. Sridharan R. Risk factors for ischemic stroke: a case control analysis // *Neuroepidemiology*. 1992. Vol. 11, No. 1. P. 24–30. DOI: 10.1159/000110903

19. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians // *Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 114, No. 6. P. 1326–1331. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8

20. Hatice P., Gülsen B., Elmas Ö., et al. Nitric Oxide, Lipid Peroxides, and Uric Acid Levels in Pre-Eclampsia and Eclampsia // *J Exp Med*. 2004. Vol. 202, No. 2. P. 87–92. DOI: 10.1620/tjem.202.87

REFERENCES

1. Nihei H. Cerebral uric acid, xanthine, and hypoxanthine after ischemia: the effect of allopurinol. *Neurosurgery*. 1989;25(4): 613–617. DOI: 10.1097/00006123-198910000-00016

2. Hallgren R. Oxyurines in cerebrospinal fluid as indices of disturbed brain metabolism. *Stroke*. 1983;14(3):382–388. DOI: 10.1161/01.str.14.3.382

3. Amaro S, Renú A, Laredo C, et al. Relevance of Collaterals for the Success of Neuroprotective Therapies in Acute Ischemic Stroke: Insights from the Randomized URICO-ICTUS Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(3–4):171–177. DOI: 10.1159/000500712

4. Amaro S, Jiménez-Altayó F, Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2019;5(2): 55–61. DOI: 10.4103/bc.bc_1_19

5. Newman EJ. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(1):79–82. DOI: 10.1002/dmrr.585

6. Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M. Uric acid therapy improves the outcomes of stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy. *Int J Stroke*. 2017;12(4):377–382. DOI: 10.1177/1747493016684354

7. Amaro S, Laredo C, Renú A, et al. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47(11):2874–2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014672

8. Llull L, Laredo C, Renu A, et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2162–2167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960

9. Bainbridge SA, James Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(3):67–72. DOI: 10.1016/j.placenta.2007.11.001

10. Powers R.W. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(1):160. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.066

11. Cnossen JS. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(5):519–25. DOI: 10.1080/00016340500342037

12. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia. *Brit J Obstet Gynecol*. 2006;113(4):369–378. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00908.x

13. Lana K, Wagner. Diagnosis and Management of Preeclampsia. *Amer Fam Phys*. 2004;70(12):2317–2324.

14. Roberts J.M. Bodnar L.M., Lain K.Y., et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2005;46(6):1263–1269. DOI: 10.1161/01.HYP.0000188703.27002.14

15. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(1):59–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.07.011

16. Marimont JH, London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption. *Clin Chem*. 1964;10:934–941.

17. Medicinskie laboratornye tehnologii. Karpishhenko AI, editor. Saint Petersburg: Intermedika; 1998. P. 40–56. (In Russ.).

18. Sridharan R. Risk factors for ischemic stroke: a case control analysis. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):24–30. DOI: 10.1159/000110903

19. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326–1331. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8

20. Hatice P, Gülsen B, Elmas Ö, et al. Nitric Oxide, Lipid Peroxides, and Uric Acid Levels in Pre-Eclampsia and Eclampsia. *J Exp Med*. 2004;202(2):87–92. DOI: 10.1620/tjem.202.87

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Витальевич Орешников**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8503-0783; SCOPUS: 57208311867; SPIN-код: 9204-3618

Светлана Федоровна Орешникова, кандидат медицинских наук; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1056-0725; SPIN-код: 8210-1222

AUTHORS INFO

***Evgeny V. Oreshnikov**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8503-0783; SCOPUS: 57208311867; SPIN code: 9204-3618

Svetlana F. Oreshnikova, candidate of medical sciences; e-mail: ev_oreshnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1056-0725; SPIN code: 8210-1222

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Эльвира Николаевна Васильева, кандидат медицинских наук; e-mail: elnikvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7677-7735; SPIN-код: 4988-6327

Татьяна Валерьевна Карпова, кандидат медицинских наук

Ольга Юрьевна Хабарова, кандидат медицинских наук; e-mail: habolga@yandex.ru; ORCID:0000-0003-2069-3812; SPIN-код: 4376-8181

Тамара Геннадьевна Денисова, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: tomadenisova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0517-2632; SCOPUS: 57192696934; SPIN-код: 9568-7543

Elvira N. Vasilyeva, candidate of medical sciences; e-mail: elnikvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7677-7735; SPIN code: 4988-6327

Tatiana V. Karpova, candidate of medical sciences

Olga Yu. Khabarova, candidate of medical sciences; e-mail: habolga@yandex.ru; ORCID:0000-0003-2069-3812; SPIN code: 4376-8181

Tamara G. Denisova, doctor of medical sciences, professor; e-mail: tomadenisova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0517-2632; SCOPUS: 57192696934; SPIN code: 9568-7543